

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktoren: Prof. Dr. med. H. J. Dengler u. Prof. Dr. med. H. G. Lasch

Enterale Resorption und Metabolismus von H^3 -Orciprenalin beim Menschen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Wolfram Schmidt
aus Karlsruhe

Gießen 1971



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktoren: Prof. Dr. med. H. J. Dengler u. Prof. Dr. med. H. G. Lasch

Enterale Resorption und Metabolismus von H³-Orciprenalin beim Menschen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Wolfram Schmidt
aus Karlsruhe

Gießen 1971



Dekan : Professor Dr. med. H. G. Lasch

Referent : Professor Dr. med. H. J. Dengler

Correferent: Professor Dr. med. E. Habermann

Meiner Frau

Inhaltsverzeichnis

- I. Einleitung
- II. Methodik
 - a) Substanzen
 - b) Probanden
 - c) Bestimmung der H^3 -Gesamtaktivität
 - d) Aufarbeitung des Urins
 - e) Auftrennung der Fraktionen
- III. Ergebnisse
 - a) Verlauf der kumulativen Ausscheidung
der H^3 -Aktivität im Urin
 - b) Berechnung der Resorptionsquote
 - c) Auftrennung der ausgeschiedenen H^3 -Aktivität
- IV. Metabolismus
 - a) Tier
 - b) Mensch
- V. Diskussion der Ergebnisse
- VI. Tabellen der Einzelversuche
- VII. Zusammenfassung

I. Einleitung

3,5 - Dihydroxy - phenyl - N - isopropyl - Äthanolamin - Sulfat (Orciprenalin) gehört in die Stoffklasse der Sympathomimetika mit vorwiegend β - sympathomimetischer Wirkung. Durch seine Wirkung auf die β - Rezeptoren der glatten Muskulatur der Bronchien wird es zur Therapie des Asthma bronchiale, allgemein bei bronchospastischen Zuständen verwendet. Da es jedoch auch eine positiv inotrope und positiv chronotrope Wirkung auf das Herz hat, bietet es sich zur Prophylaxe und Therapie von a - v Leitungsstörungen, Adams-Stokes'schen Anfällen und durch Digitalis bedingte Bradycardien an. Hierbei ist, da es sich um eine Therapie über längere Zeiten handeln kann, die orale Applikation wünschenswert. Die Resorption nach sublingualer oder oraler Gabe wurde bislang ausschließlich nach dem Ergebnis pharmakodynamischer Wirkungen beurteilt.

Von der Arbeitsgruppe um Ulmer (1970) konnte bei vergleichenden Untersuchungen nach intravenöser, aber auch nach craller Gabe eine Abnahme des Atemwiderstandes gemessen und damit die enterale Resorption gezeigt werden.

Da mit Methoden, die auf der Messung physiologischer Parameter beruhen, jedoch nur eine indirekte Schätzung der Resorption möglich ist, und selbstverständlich auch keine Aussagen über Metabolismus und Ausscheidung einer Substanz gemacht werden können, wurde in der vorliegenden Arbeit Resorption und Metabolismus von Orciprenalin nach Verabreichung tritium-markierter Substanz untersucht. Dabei wurden die Ur-

tersuchungen zur oralen Resorption am Menschen durchgeführt, während zur Klärung des Stoffwechsels aus analytischen Gründen die Versuche im wesentlichen an Ratten durchgeführt wurden. Die dort erhaltenen Ergebnisse wurden dann am Menschen nachgeprüft.

II. Methodik

a) Substanzen

DL-7-H³-Orciprenalin wurde durch katalytische Tritiierung des entsprechenden Ketons synthetisiert*. Es lag als Sulfat vor, das 5,1% Methanol und 0,4% Kristallwasser enthielt. Die spezifische Aktivität betrug 250 μ C i/mg. Die verwendete Substanz verhielt sich bei der Dünnschicht- und Papierchromatographie sowie Dünnschichtelektrophorese einheitlich und enthielt lediglich eine radiochemische Verunreinigung von ca. 5%.

Die Stabilität der Tritiummarkierung wurde in wässrigen Lösungen von H³-Orciprenalinsulfat nach verschiedenen Lagerungszeiten überprüft. Bei Lagerung bis zu vier Monaten ergab sich kein wesentlicher Tritiumaustausch; der Prozentsatz des durch Vakuumdestillation abgetrennten Tritiumwassers betrug nie mehr als 0,96% der Gesamtaktivität.

b) Probanden

Die Untersuchungen wurden an Patienten durchgeführt, die über fünfzig Jahre alt waren und keine Erkrankung von Leber und Niere aufwiesen.

Die parenterale Verabreichung erfolgte als Infusion von 100 μ C H³-Orciprenalin (entsprechend ca. 0,5mg Substanz) in

* Wir danken Herrn Dr. A. Engelhardt (C.H.Boehringer, Ingelheim) für die Überlassung der Substanz.

250 ml 5% iger Glucoselösung über einen Zeitraum von 20 - 30 Minuten unter Kontrolle von Puls und Blutdruck. Bei den Versuchen mit oraler Verabreichung wurde den Patienten eine Lösung von $200 \mu\text{C H}^3\text{-Orciprenalin}$ in 30 ml Wasser gelöst morgens nüchtern zu trinken gegeben.

Alle Patienten hatten wegen der vorliegenden Grunderkrankung einen Blasenverweilkatheter. Der Harn wurde während der ersten acht Stunden in zweistündlichen Intervallen gesammelt. Die nächsten Sammelperioden umfassten die Zeit von 8 - 24 , 24 - 48 und 48 - 72 Stunden nach Zufuhr der Substanz. Anschließend wurde der Urin sofort bei $+4^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt.

c) Bestimmung der H^3 -Gesamtaktivität.

Der Harn wurde im Verhältnis 1 : 10 mit destilliertem Wasser verdünnt. 1 ml dieser Lösung wurde in 10 ml der von Bray (1960) angegebenen Scintillationsflüssigkeit in einem Tri-Carb-Liquid-Scintillation Spektrometer Modell Nr. 314 EX der Fa. Packard 10 min. gemessen. Die Korrektur des Löscheffektes erfolgte über einen internen Standard von $\text{H}^3\text{-Toluol}$. Die verabfolgten Infusions - bzw. Trinklösungen wurden in gleicher Weise gezählt.

d) Aufarbeitung des Urins.

Das Ionenaustauscherharz CG 50 I wurde in destilliertem Wasser aufgeschwemmt und in Glassäulen mit einem inneren Durchmesser von 0,5cm gefüllt, bis eine Höhe von 5cm gleichmäßig abgesetzter Harzes erreicht war. Dann wurde mit 0,05 M Na-Acetatpuffer, der auf ein pH von 5,5 eingestellt war, gewaschen, bis das Effluens ein pH von 5,5 aufwies.

Eine erneute Benutzung der Säulen war möglich nach Regeneration mit 2 N HCl, Waschen mit destilliertem Wasser und Einstellen des Säuleneffluens auf ein pH von 5,5 mit dem erwähnten Acetatpuffer von pH 5,5. Nach dreimaliger Benutzung wurde das Harz verworfen.

Entsprechende Harnmengen der einzelnen Sammelperioden wurden am pH-Meter auf pH 5,5 eingestellt und auf die Ionenaustauschersäule gegeben. Nach Durchlaufen des Harns wurde zweimal mit 5 ml destillierten Wassers gewaschen. Das Harz wurde nun mit zweimal 5 ml 2 N Ameisensäure eluiert. Vom vereinigten Säulendurchlauf (Effluens + Waschwasser) und vom Säuleneluat wurde in je 1 ml der Tritiumgehalt bestimmt.

Vom Säulendurchlauf (Effluens und Waschwasser) wurden 0,4 ml zusammen mit 0,6 ml 0,1 M Na-Acetatpuffer pH 4,5 und 0,1 ml Enzym (Glucuronidase Aryl-sulfatase der Fa.Boehringer Mannheim) für acht Stunden in einem Dubnoff - Inkubator bei 37°C in Stickstoffatmosphäre inkubiert. Anschließend wurde das gleiche Aufarbeitungsschema wie vor der Hydrolyse durchgeführt.

e) Auftrennung der Fraktionen.

Zur papierchromatographischen Trennung wurde das Papier der Fa. Schleicher und Schüll Nr.2043 a verwendet. Folgende Lösungsmittelsysteme ergaben bei aufsteigender Standardtechnik die besten Trennungen:

- 1.) n-Butanol : Eisessig : Wasser
(50 : 10 : 40 (obere Phase))
- 2.) Mit 0,1 N HCl gesättigtes Phenol
in Stickstoffatmosphäre

Zur dünnschichtchromatographischen Trennung wurden mit der Dünnschichtausrüstung der Fa. Desaga hergestellte Kieselgel-G-Platten mit einer Schichtdicke von 0,25 mm im Format 20 x 20 cm verwendet. Als Lösungsmittelsysteme wurden die für die Papierchromatographie angegebenen Gemische verwendet.

Die Sichtbarmachung der entsprechenden Banden erfolgte durch Besprühen mit

- a) Wässriger Lösung von Echtblau-B-Salz,
anschließend NaHCO_3 ,
- b) Ninhydrin, anschließend Erhitzen
auf 110°C für 20 min,
- c) Dichlorchinonchlorimid, anschlies-
send Ammoniakbedampfung

Die Tritiumaktivität wurde auf den getrockneten Dünnschichtplatten bzw. Papieren mit Hilfe eines Dünnschicht - Scanners der Fa. Bertold gemessen, der eine 2π Charakteristik für Dünnschichtplatten und eine 4π Charakteristik für Papierstreifen hatte.

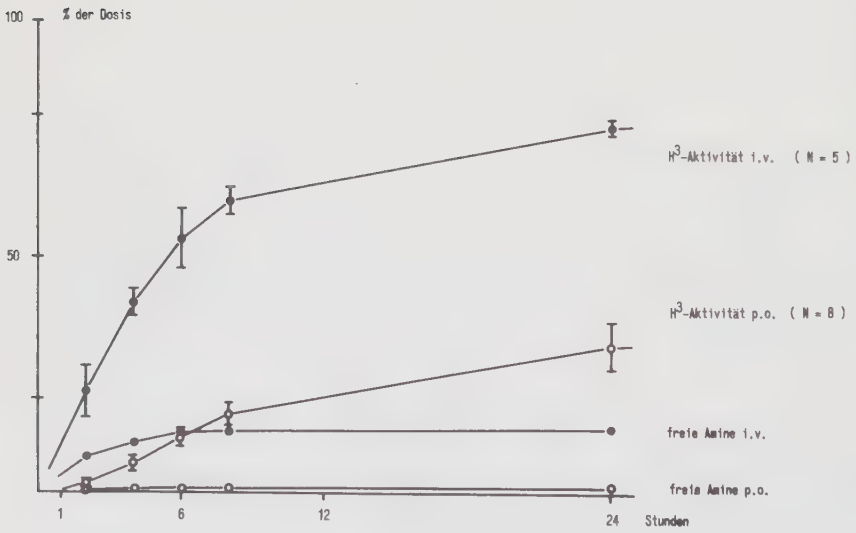
III. Ergebnisse

- a) Verlauf der kumulativen Ausscheidung
der H^3 -Aktivität im Urin.

H^3 -Orciprenaline wurde intravenös bei insgesamt fünf Patienten infundiert. Wie aus Abbildung 1 zu ersehen ist, steigt die Ausscheidung der H^3 -Aktivität im Harn bis sechs Stunden nach Infusionsbeginn linear mit der Zeit steil an. Zu diesem

Abb. 1

Kumulative Ausscheidung der H^3 -Aktivität und der Fraktion freier Amine nach intravenöser und oraler Gabe von H^3 -Orciprenalin beim Menschen.



Zeitpunkt sind 44,1 bis 65,9% der Dosis, im Mittel 54,1% der Dosis, bereits wieder im Harn ausgeschieden. Danach steigt die Kurve der kumulativen Ausscheidung der H^3 -Aktivität nur noch flach an. 24 Stunden nach Infusionsbeginn sind 73,0 bis 83,2%, im Mittel 77,32% der Dosis, und nach 72 Stunden 78,2 bis 87,6%, im Mittel 82,13% der Dosis im Harn ausgeschieden. Demnach ist nach 24 Stunden praktisch der Hauptteil der insgesamt im Harn erscheinenden Tritiumaktivität bereits ausgeschieden.

Es wurden nur die Excretionsraten in Prozent der Dosis pro Stunde in einem semilogarithmischen Raster gegen die Zeit aufgetragen. Sieht man von der ersten 2-Stunden-Periode, innerhalb deren die Infusion verabreicht wurde, ab, so läßt sich die Kurve durch eine einfache Exponentialfunktion beschreiben, die im semilogarithmischen Raster zu einer Geraden wird.

Nach der bekannten Beziehung zwischen $t_{0,5}$ und Eliminationskonstante läßt sich aus den Kurven die Halbwertszeit der Excretion nach der Formel

$$t_{0,5} = \frac{\ln 2}{k_2} = \frac{0,693}{k_2}$$

berechnen. Dabei bedeutet k_2 die Geschwindigkeitskonstante der Ausscheidung in den Urin.

Hierbei ergeben sich für die H^3 -Gesamtausscheidung bei den fünf durchgeführten Versuchen bei Korrelationskoeffizienten

von $0,99 \pm 0,006$ Halbwertszeiten zwischen 1,27 und 5,45 Stunden mit einem Mittelwert von 3,76 Stunden.

Nach oraler Gabe steigt die Ausscheidung der H^3 -Gesamtaktivität im Harn bis zu 24 Stunden annähernd linear an und erreicht zu diesem Zeitpunkt bei den acht durchgeführten Versuchen zwischen 12,2 und 54,0%, im Mittel 31,8%, der Dosis. Nach sechs Stunden waren bei diesen Versuchen lediglich zwischen 2,1 und 19,1%, im Mittel 11,9%, der Dosis im Urin ausgeschieden.

Berechnet man auch nach oraler Gabe regressionsanalytisch nach dem zwischen 3 und 5 Stunden liegenden Maximum die Halbwertszeiten für die H^3 -Gesamtausscheidung in den Urin, ergeben sich bei Korrelationskoeffizienten von $0,98 \pm 0,01$ Halbwertszeiten, die mit Werten zwischen 4,31 und 17,38 Stunden große Schwankungen aufweisen. Der Mittelwert beträgt hierbei $7,54 \pm 1,32$ Stunden.

b) Berechnung der Resorptionsquote.

Die abgeschlossene Ausscheidung einer Substanz auf einem bestimmten Excretionsweg (renal, biliär etc.) kann dann angenommen werden, wenn die Kurve der kumulativen Ausscheidung auf eben diesem Weg sich asymptotisch einer Parallelen der Zeitachse nähert.

Appliziert man eine Substanz intravenös, kann davon ausgegangen werden, daß sie vollständig in das zentrale Kompartiment gelangt, aus dem die Ausscheidung erfolgt.

Zu der nach intravenöser Applikation ausgeschiedenen Menge darf man nun die nach oraler Gabe gemessene Menge in Bezieh-

setzen und kann so das Ausmaß der Resorption abschätzen.

Im Falle des Orciprenalins kann man 48 Stunden nach Gabe der Substanz bei beider Applikationsarten eine praktisch abgeschlossene Ausscheidung im Harn annehmen.

Datei steht einer kumulativen Ausscheidung der H^3 -Aktivität in den Urin von $82,04 \pm 1,61\%$ der Dosis nach intravenöser Infusion eine solche von $35,65 \pm 5,69\%$ der Dosis nach oraler Gabe gegenüber. Daraus berechnet sich (unter Berücksichtigung der Fehlerfortpflanzung) eine mittlere enterale Resorption von $43,70 \pm 6,98\%$.

c) Auftrennung der ausgeschiedenen H^3 -Aktivität.

Die in den einzelnen Zeitabschnitten ausgeschiedene Tritiumaktivität wurde säulenchromatographisch in freie und konjugierte Amine aufgetrennt. Diese Trennung wurde bei zwei der insgesamt fünf durchgeführten Versuche mit intravenöser Infusion vorgenommen.

Es zeigt sich nach kumulativer Auftragung ein nur mäßig steiler Anstieg der Fraktion freier Amine. Bis sechs Stunden nach Infusionsbeginn werden 11,5 bzw. 13,4% der Dosis als freies Amin ausgeschieden. Dann flacht die Kurve deutlich ab; bis 24 Stunden werden lediglich zusätzlich 0,7 bzw. 1,4% der Dosis als freies Amin ausgeschieden. Trägt man auch hier, wie für die H^3 -Gesamtausscheidung durchgeführt, die Excretionsraten semilogarithmisch gegen die Zeit auf, lassen sich durch die Punkteschar auch hier Geraden legen, die Korrelationskoeffizienten um 0,96 aufweisen. Aus der Steigung dieser Geraden läßt sich dann eine Halbwertszeit für die Ausscheidung der

freien Amine in den Urin von 1,1 bzw. 2,2 Stunden berechnen.

Nach oraler Gabe von H^3 -Orciprenalin steigt die Kurve der kumulativ aufgetragenen freien Aminfraktion nur sehr flach an. Sie beträgt nach 48 Stunden zwischen 1,15 und 2,59% der Dosis, im Mittel 1,61% der Dosis. Berechnet man für diese Kurve analog dem Vorgehen für den Verlauf der H^3 -Gesamtaktivität die Regressionsgerade für den abfallenden Schenkel nach dem Maximum, so beträgt der Korrelationskoeffizient bei den sieben durchgeführten Versuchen $0,96 \pm 0,02$.

Die Halbwertszeiten für die Ausscheidung der freien Amine nach oraler Gabe von H^3 - Orciprenalin liegen zwischen 1,48 und 17,37 Stunden, im Mittel $6,12 \pm 1,85$ Stunden.

IV. Metabolismus

a) Tier

H^3 -Ausscheidung und Metabolismus wurden an Gruppen von 4-6 Ratten nach intravenöser Injektion von H^3 - Orciprenalin untersucht. Die Ratten erhielten $125 \mu\text{C}/100\text{g}$ Körpergewicht in die Schwanzvene injiziert.

Der Urin wurde zu verschiedenen Zeiten gesammelt, eine Kontamination mit Faeces wurde soweit wie möglich vermieden. Der Urin wurde 1 : 10 verdünnt und 1 ml dieser Verdünnung in dem von Bray (1960) angegebenen Scintillator gemessen.

Nach Auftragen des Nativurins, der in diesen Versuchen gewonnen wurde, ergaben sich papierchromatographisch im Lösungsmittel I aufgetrennt drei Fraktionen. (Abb. 2)

Der relative Anteil der drei Fraktionen wurde geschätzt, indem die Fläche unter den drei Gipfeln ausgemessen wurde. Es fand sich für Fraktion I ein Anteil von 58,7%, für Fraktion II 31%, für Fraktion III 4,3%. Die Summe ergibt nicht 100%, da sich auch Radioaktivität in geringem Ausmaß zwischen Fraktion I und II nachweisen ließ.

Diese prozentuale Verteilung der Fraktionen ist sowohl für die frühen Zeiten als auch für die späteren Sammelperioden annähernd gleich.

Fraktion I liegt nahe dem Startpunkt, auf einigen Chromatogrammen ist sie in einen Haupt- und einen Nebengipfel getrennt.

Die papierchromatographisch isolierte und eluierte Fraktion I läßt sich weder bei pH 1 noch pH 6 in Äthyläther extrahieren. Nur in geringem Ausmaß war bei pH 4, 7 und 8 die Extraktion in n-Butanol möglich. Inkubierte man die präparativ gewonnene Fraktion I in Glusulase (Glucuronidase + Arylsulfatase) und chromatographierte anschließend erneut, so erschienen zwei Gipfel, von denen einer nach dem Rf-Wert authentischem Orciprenalinalin entsprach. (Abb. 3) Aufgrund der hohen Polarität, der in Fraktion I enthaltenen Substanzen, war das Vorliegen von Konjugaten mit Glucuron- bzw. Schwefelsäure wahrscheinlich. Diese Annahme ließ sich durch die Ergebnisse der enzymatischen Hydrolyse erhärten.

Die Fraktion II des Chromatogramms mit Nativurin trennte sich in den Lösungsmitteln 1+2 in zwei Gipfel. Auch bei präparativer Aufarbeitung zeigte sich die Zusammensetzung aus

2 Komponenten: Rattenurin wurde mit Äthanol-Aceton entsalzt, der Überstand bei 45°C und Wasserstrahlpumpenvakuum konzentriert, die Fraktion der Konjugate an das Ionenaustauscherharz Dowex 1 angelagert.

Anschließend wurden die Amine an Amberlite CG 50 I absorbiert, mit 2 N Ameisensäure eluiert und nach Einstellen des pH auf 8 in tertiären Amylalkohol extrahiert. Nach Reextraktion in 0,1 N HCl wurde durch Chromatographie an einer Sephadex - G - 10 Säule weitergereinigt. Diese gereinigte Fraktion ließ sich dünnenschichtchromatographisch in zwei Gipfel auftrennen.

Der größere Gipfel IIb entsprach mit seinem Rf - Wert von 0,46 authentischem Orciprenalin. Dies konnte weiter durch parallele Chromatographie nach Zusatz von H³-Orciprenalin gezeigt werden. Weiterhin stimmten die UV-Spektren, der aus der Dünnschicht-Platte eluierten Substanz mit authentischem Orciprenalin überein, sie zeigten bei alkalischem pH die gleiche bathmochrome Verschiebung.

Der kleinere Gipfel IIa wies mit 0,38 einen geringfügig niedrigeren Rf-Wert auf, sein relativer Anteil war mit ca 7% sehr gering. Eine Identifizierung gelang nicht.

Die quantitativ nicht ins Gewicht fallende Fraktion III wurde nicht weiter bearbeitet; sie konnte auch nicht identifiziert werden.

Zur Charakterisierung der nicht aufgeklärten Fraktionen IIa und III wurde das dünnenschichtchromatographische Verhalten folgender Substanzen geprüft:

1. 5-Methoxy-Orciprenalin *
2. 3,5-Di-Methoxy-Orciprenalin
3. 3,5-Dihydroxy-Phenyl-Äthanolamin
4. 3,5-Dihydroxy-Methylamino-Äthanol
5. N-Methyl-Orciprenalin
6. 3,5-Dihydroxy-Mandelsäure
7. 3,5-Dihydroxy-Phenyl-Dimethylamino-Äthanol
8. Orciprenalin-keton

Alle diese geprüften Substanzen wiesen jedoch im Vergleich zu den Fraktionen IIa und III in den geprüften Dünnschichtchromatogramm-Systemen und bei der Dünnschichtelektrophorese unterschiedliches Verhalten auf.

b) Mensch

Da die Tritiumaktivität im menschlichen Urin nach Gabe von H^3 -Orciprenalin im Verhältnis zur Urinmenge sehr gering ist, ist die chromatographische Auftrennung des Nativurins nicht möglich.

Es wurden deshalb nach Entsalzen des Urins mit Äthanol - Aceton die konjugierten Amine an das Ionenaustauscherharz Dowex 1 angelagert. Nach Elution mit 2 N Ameisensäure findet sich nach dünnschichtchromatographischer Trennung ein Gipfel, der mit seinem RF - Wert der Fraktion konjugierter Amine im Rattenurin entspricht.

Die Fraktion freier Amine im menschlichen Urin wurde bei pH 8 in tertiären Amylalkohol extrahiert, nach Zugabe von Hexan in 0,01 N NaCl reextrahiert und dünnschichtchromatographisch aufgetrennt. Hier zeigen sich ebenfalls wie im Rat-

* Herrn Dr. Thomas (C.H.Boehringer, Ingelheim) danken wir für die Überlassung der Substanzen.

tenurin die Fraktionen IIa und IIb, Fraktion IIb entspricht auch hier Orciprenalin.

Es können also für Ratte und Mensch zumindest qualitativ gleichartige metabolische Abbauewege angenommen werden.

V. Diskussion der Ergebnisse.

DL-H³-Orciprenalin wird beim Menschen nach oraler Gabe zu ca. 40% resorbiert, wie sich aus der kumulativen Ausscheidung der H³-Aktivität im Harn nach oraler und intravenöser Gabe errechnen läßt. Sie liegt damit in einer Größenordnung, wie sie bereits für ähnliche Phenylalkylamine beschrieben ist, die zwei phenolische Hydroxylgruppen enthalten. Jedoch liegt nach oraler Gabe eine große individuelle Schwankung der H³-Ausscheidung in den Urin von $\pm 13,93\%$ vor, während sich nach intravenöser Zufuhr wesentlich geringere Schwankungen von $\pm 3,60\%$ ergeben.

Adrenalin, dessen phenolische OH-Gruppen allerdings in der reaktionsfähigeren 3,4-Stellung stehen, wird zum Beispiel zu schätzungsweise 70 - 80% nach oraler Verabreichung resorbiert (Resnick O., Life Sci. 1963) Die Werte für Noradrenalin liegen in ähnlicher Größenordnung; monohydroxylierte Phenyl - äthanolamine (p - bzw. m - Hydroxyphenyläthanolamine) werden zu einem noch höheren Prozentsatz (90 - 100%) resorbiert. (Hengstmann H.J. et al.)

Die in unseren biochemischen Versuchen für Orciprenalin gemessene Resorptionsquote stimmt auch mit der überein, die

Podlesch et al. (1967), Ulmer et al. (1967) und Baving und Ulmer (1970) aus dem Vergleich der Änderung des Atemwiderstandes nach intravenöser und oraler Zufuhr von Orciprenalin ableitete. In ihren Untersuchungen fand eine mittlere Abnahme des Atemwiderstandes von 30 - 39% nach 20 mg oral verabreichten Orciprenalins eine mittlere Abnahme von 21% nach intravenöser Gabe von 0,5 mg gegenüber. Dieses Dosisverhältnis von ca. 1:20 paßt gut zu der von uns gefundenen Relation freier Amine nach oraler Gabe (1,35% der Dosis) und intravenöser Zufuhr (13,44% der Dosis).

Auch hinsichtlich der zeitlichen Verhältnisse stimmen die pharmakodynamischen Wirkungen mit den kinetischen Daten befriedigend überein. Aus den gegen die Zeit aufgetragenen stündlichen Excretionsraten nach oraler Gabe läßt sich ein Blutspiegelmaximum zwischen drei und fünf Stunden annehmen. Dem entsprechen die klinischen Befunde, die einen optimalen broncholytischen Effekt nach zwei Stunden mit einer Wirkungsdauer bis zu sechs Stunden zeigen. Diesem Zeitraum nach oraler Gabe steht eine Wirkdauer von 1,5 Stunden nach intravenöser Gabe gegenüber. Hierbei läßt sich zwar nicht mit den Halbwertszeiten der H^3 - Gesamtaktivitäten - 3,76 Stunden nach intravenöser und 7,54 Stunden nach oraler Gabe - eine Korrelation finden, jedoch mit den Halbwertszeiten für den Anteil der freien Amine - 6,12 Stunden nach oraler und 1,64 Stunden nach intravenöser Gabe.

Im Gegensatz zu primären und solchen sekundären Phenyläthylaminern, die am Stickstoff lediglich eine Methylgruppe tra-

gen, können die mit schwereren Substituenten, darunter auch Isopropylgruppen, versehene Derivate nicht durch das intracellulär lokalisierte Enzym Monoaminoxidase zu den korrespondierenden Phenolsäuren abgebaut werden. So wird auch das am Benzolring 3,4-dihydroxylierte und ansonsten gleichartig konfigurierte Isoproterenol nicht desaminiert (Hertting 1964). Hier stellt die Methylätherbildung am C - 3 - Atom des Benzolrings durch die Katechol-O-methyl-Transferase einen wichtigen Abbauschritt dar. Dieser ist offensichtlich bei der 3,5 - dihydroxylierten Substanz Orciprenalin nicht möglich, da wir einen entsprechenden Methyläther nicht nachweisen konnten. Auch für die am C-3-Atom oder C-4-Atom monohydroxylierte Phenyläthanolamine liessen sich bei in vitro - Versuchen mit Katechol-O-methyl-Transferase - Präparationen die entsprechenden O-methylierten Amine nicht darstellen.

Der hauptsächliche Abbauweg bleibt demnach beim Orciprenalin, wie bei vielen phenolischen Substanzen, die Konjugation mit Glucuron- beziehungsweise Schwefelsäure zu den hydrophileren Äthern.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, daß Orciprenalin nach oraler Verabreichung zu einem beträchtlichen Prozentsatz resorbiert wird. Dies steht in Übereinstimmung mit klinischen Befunden und den Ergebnissen bei anderen Phenyläthanolaminen.

Die bei oraler Gabe benötigte höhere Dosierung ist nicht nur durch unvollständige Resorption sondern durch unterschiedlichen Metabolismus bei enteraler und parenteraler Gabe bedingt.

Abb. 2

Papierchromatogramm von Rattenurin nach
intravenöser Gabe von H^3 - Orciprenalin
(100 μ C / 100g Körpergewicht).

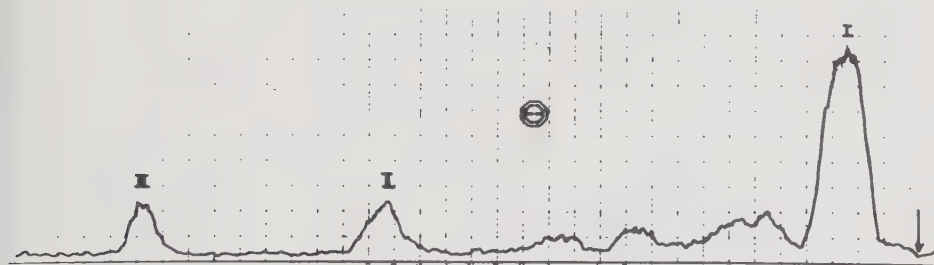
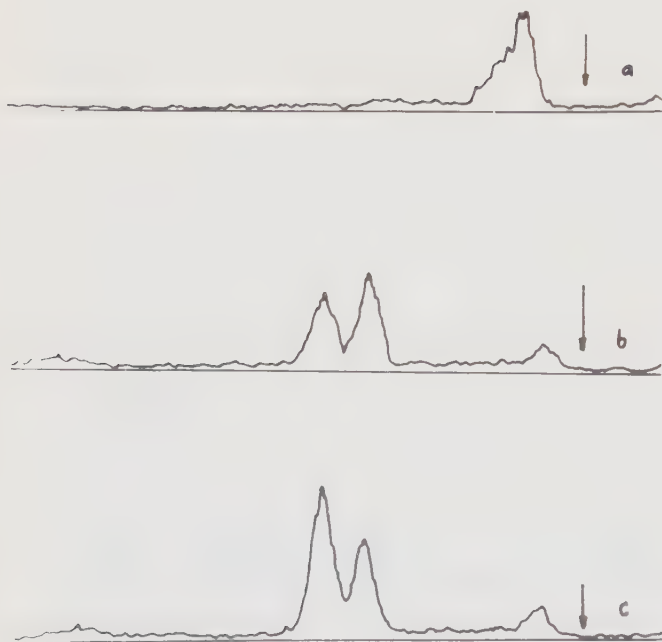


Abb. 3



Aktivitätsverteilung der Fraktion 1 vor und
nach enzymatischer Hydrolyse mit Glucuronidase
und Sulfatase

- a) Papierchromatographisch isolierte Frak -
tion 1 vor der Hydrolyse
- b) Fraktion 1 nach der Hydrolyse
- c) Fraktion 1 nach der Hydrolyse mit Zusatz
von H^3 -Orciprenalin

Probend 4/67, Lo.

Dosis p.o. 229,5 μ C

H^3 -Gesamtaktivität

Zeit in Stunden	dpm total $\times 10^6$	Cum.Exkr. in dpm $\times 10^6$	Cum.Exkr. in % der Dosis	Exkretions- rate in dpm $\times 10^6$ /Std.
0 - 2	0,2	0,2	0,04	0,1
2 - 4	3,9	4,1	0,81	1,95
4 - 6	6,3	10,4	2,06	<u>3,15</u>
6 - 8	8,4	18,8	3,7	4,2
8 - 22	42,6	61,4	12,2	3,0
22 - 46	36,4	97,8	19,4	<u>1,5</u>
46 - 70	25,1	122,9	24,3	1,0

Regressionsgerade:

$$\log y = -0,017 x + 0,047$$

$$r = 0,99$$

$$t_{0,5} = 17,37 \text{ Std.}$$

Freie Amine

0 - 2	0,06	0,06	0,011	<u>0,03</u>
2 - 4	0,9	0,96	0,190	0,45
4 - 6	0,6	1,56	0,308	0,30
6 - 8	0,8	2,36	0,467	0,40
8 - 22	2,9	5,26	1,041	<u>0,2</u>
22 - 46	1,1	6,36	1,259	0,05
46 - 70	1,4	7,76	1,536	0,05

Regressionsgerade:

$$\log y = -0,024 x - 0,304$$

$$r = 0,88$$

$$t_{0,5} = 12,47 \text{ Std.}$$

Proband 4/67 Sa.

Dosis p.o. 231,8 μ C

H^2 -Gesamtaktivität

Zeit in Stunden	dpm total $\times 10^6$	Cum.Exkr. in dpm $\times 10^6$	Cum.Exkr. in % der Dosis	Exkretions- rate in dpm $\times 10^6$ /Std.
0 - 2	22,5	22,5	4,4	<u>11,3</u>
2 - 4	35,5	58,0	11,4	17,8
4 - 6	18,8	76,8	15,1	9,4
6 - 8	14,4	91,2	17,9	7,2
8 - 22	32,4	123,6	24,2	<u>2,3</u>
22 - 46	16,7	140,3	27,5	0,7
46 - 70	4,3	144,6	28,4	0,2

Regressionsgerade:

$$\log y = -0,069 x + 0,67$$

$$r = 0,98$$

$$t_{0,5} = 4,31 \text{ Std.}$$

Freie Amine

0 - 2	2,9	2,9	0,568	<u>1,5</u>
2 - 4	1,8	4,7	0,921	0,9
4 - 6	0,6	5,3	1,039	0,3
6 - 8	0,4	5,7	1,117	0,2
8 - 22	1,6	7,3	1,431	<u>0,1</u>
22 - 46	1,3	8,6	1,686	0,05
46 - 70	0,2	8,8	1,725	0,083

Regressionsgerade:

$$\log y = -0,074 x + 0,058$$

$$r = 0,90$$

$$t_{0,5} = 4,05 \text{ Std.}$$

Proband 22/61

Dosis p.o. 263,2 μ C

H^3 -Gesamtaktivität

Zeit in Stunden	dpm total $\times 10^6$	Cum.Exkr. in dpm $\times 10^6$	Cum.Exkr. in % der Dosis	Exkretions- rate in dpm $\times 10^6$ /Std.
0 - 2	18,3	18,3	3,2	<u>9,15</u>
2 - 6	92,2	110,5	19,1	23,1
6 - 8	43,6	154,1	26,6	21,8
8 - 22	107,7	261,8	45,2	<u>7,7</u>

Regressionsgerade:

$$\log y = -0,039 x + 0,79$$

$$r = 0,97$$

$$t_{0,5} = 7,63 \text{ Std.}$$

Proband 32/65

Dosis p.o. 727 μ C

P^{32} -Gesamtaktivität

0 - 7,25	230,0	230,0	14,2	<u>31,72</u>
7,25 - 9,75	100,0	330,0	20,4	40,0
9,75 - 11,5	50,0	380,0	23,5	28,57
11,5 - 24,0	320,0	700,0	43,4	<u>25,6</u>

Regressionsgerade:

$$\log y = -0,023 x + 0,56$$

$$r = 0,88$$

$$t_{0,5} = 12,6 \text{ Std.}$$

Prebard 5/67 Tho.

Dosis p.o. 256,8 μ C

H^3 -Gesamtaktivität

Zeit in Stunden	dpm total $\times 10^6$	Cum.Exkr. in dpm $\times 10^6$	Cum.Exkr. in % der Dosis	Exkretions- rate in dpm $\times 10^6$ /Std.
0 - 2	14,4	14,4	2,5	<u>7,2</u>
2 - 4	23,1	37,5	6,6	11,5
4 - 6	17,3	54,8	9,7	8,7
6 - 8	11,5	66,3	11,7	5,7
8 - 20	31,7	98,0	17,3	2,6

Regressionsgerade:

$$\log y = -0,062 x + 0,51$$

$$r = 0,97$$

$$t_{0,5} = 4,88 \text{ Std.}$$

Freie Amine

0 - 2	1,9	1,9	0,336	<u>0,9</u>
2 - 4	2,5	4,4	0,778	1,3
4 - 6	1,2	5,6	0,991	0,6
6 - 8	0,4	6,0	1,062	<u>0,2</u>
8 - 20	2,2	8,2	1,451	0,2

Regressionsgerade:

$$\log y = -0,20 x + 0,75$$

$$r = 0,99$$

$$t_{0,5} = 1,48 \text{ Std.}$$

Ireland 6/67 Wd.

Dosis p.o. 224,1 μ C

H^3 -Gesamtaktivität

Zeit in Stunden	dpm total $\times 10^6$	Cum.Exkr. in dpm $\times 10^6$	Cum.Exkr. in % der Dosis	Exkretions- rate in dpm $\times 10^6$ /Std.
0 - 2	21,7	21,7	4,4	<u>10,85</u>
2 - 4	29,2	50,9	10,3	14,6
4 - 6	26,4	77,3	15,7	13,2
6 - 8	17,7	95,0	19,3	8,85
8 - 22	53,1	148,1	30,0	<u>3,79</u>
22 - 46	18,5	166,6	33,8	0,77
46 - 70	3,2	169,8	34,4	0,13

Regressionsgerade:

$$\log y = -0,050 x + 0,63$$

$$r = 0,99$$

$$t_{0,5} = 5,95 \text{ Std.}$$

Freie Amine

0 - 2	3,3	3,3	0,669	<u>1,65</u>
2 - 4	0,9	4,2	0,851	0,45
4 - 6	0,6	4,8	0,973	0,3
6 - 8	0,4	5,2	1,054	<u>0,2</u>
8 - 22	1,3	6,5	1,318	0,65
22 - 46	0,7	7,2	1,460	0,35
46 - 70	0,2	7,4	1,501	0,1

Regressionsgerade:

$$\log y = -0,146 x + 0,24$$

$$r = 0,95$$

$$t_{0,5} = 2,05 \text{ Std.}$$

Probend 6/67 Se.

Dosis p.o. 232,5 μ C

H^3 -Gesamtaktivität

Zeit in Stunden	dpm total $\times 10^6$	Cum.Exkr. in dpm $\times 10^6$	Cum.Exkr. in % der Dosis	Exkretions- rate in dpm $\times 10^6$ /Std.
0 - 2	0,3	0,3	0,04	<u>0,15</u>
2 - 4	15,9	16,2	0,33	8,0
4 - 6	32,3	48,4	9,9	16,1
6 - 8	30,6	79,0	16,2	15,3
8 - 22	117,8	196,8	40,2	<u>8,4</u>
22 - 46	40,8	237,6	48,6	1,7
46 - 70	6,8	244,4	49,9	0,28

Regressionsgerade:

$$\log y = -0,059 x + 0,94$$

$$r = 0,49$$

$$t_{0,5} = 5,08 \text{ Std.}$$

Freie Amine

0 - 2	0,09	0,09	0,017	<u>0,045</u>
2 - 4	1,15	1,24	0,242	0,575
4 - 6	1,31	2,55	0,498	0,655
6 - 8	0,89	3,44	0,672	0,445
8 - 22	1,25	4,69	0,916	<u>0,089</u>
22 - 46	1,39	5,88	1,149	0,058
46 - 70	0,82	6,70	1,309	0,034

Regressionsgerade:

$$\log y = -0,078 x + 0,20$$

$$R = 0,99$$

$$t_{0,5} = 3,83 \text{ Std.}$$

Präparat 7/67 Eu.

Dosis p.o. 246,8 μ C

³H-Gesamtaktivität

Zeit in Stunden	dpm total $\times 10^6$	Cum.Exkr. in dpm $\times 10^6$	Cum.Exkr. in % der Dosis	Exkretions- rate in dpm $\times 10^6$ /Std.
0 - 2	11,7	11,7	2,2	5,9
2 - 4	25,8	37,5	6,9	<u>12,9</u>
4 - 6	25,9	63,4	11,7	12,9
6 - 8	37,6	101,0	18,6	18,8
8 - 24	46,9	147,9	27,2	2,93
24 - 48	11,2	159,1	29,4	<u>0,47</u>
48 - 72	25,7	184,8	34,0	1,07

Regressionsgerade:

$$\log y = -0,05 x + 0,76$$

$$r = 0,97$$

$$t_{0,5} = 5,82 \text{ Std.}$$

Freie Amine

0 - 2	0,91	0,91	0,167	0,45
2 - 4	1,31	2,22	0,408	<u>0,65</u>
4 - 6	1,58	3,80	0,699	0,79
6 - 8	1,25	4,05	0,745	0,63
8 - 24	4,15	8,20	1,51	<u>0,26</u>
24 - 48	1,24	9,44	1,738	0,05
48 - 72	4,60	14,04	2,586	0,19

Regressionsgerade:

$$\log y = -0,044 x + 0,71$$

$$r = 0,99$$

$$t_{0,5} = 6,91 \text{ Std.}$$

Proband 2261 H^3 -Gesamtaktivität

Zeit in Stunden	dpm total $\times 10^6$	Cum.Exkr. in dpm $\times 10^6$	Cum.Exkr. in % der	Exkretions- rate in dpm
0 - 2,66	34,0	34,0	3,9	<u>12,75</u>
2,66 - 6,25	119,0	153,0	17,5	33,15
6,25 - 8,91	64,0	317,0	24,9	24,06
8,91 - 24	130,0	347,0	39,8	<u>8,61</u>
24 - 45	9,0	356,0	40,9	0,43
45 - 69	21,0	377,0	43,3	0,86

Regressionsgerade:

$$y = -0,048 x + 0,80$$

$$r = 0,99$$

$$t_{0,1} = 6,17$$

Protand 8/67 Sa.

Dosis i.v. 124,1 μ C

H^3 -Gesamtaktivität

Zeit in Stunden	dpm total $\times 10^6$	Cum.Exkr. in dpm $\times 10^6$	Cum.Exkr. in % der Dosis	Exkretions- rate in dpm $\times 10^6$ /Std.
0 - 2	35,5	35,5	13,0	<u>17,8</u>
2 - 4	69,2	104,7	38,4	<u>34,6</u>
4 - 6	38,4	143,1	52,4	<u>19,2</u>
6 - 8	19,8	162,9	59,7	<u>9,9</u>
8 - 22	36,9	199,8	73,2	<u>2,6</u>
22 - 46	10,9	210,7	77,2	<u>0,45</u>
46 - 70	2,7	213,4	78,2	<u>0,11</u>

Regressionsgerade:

$$\log y = -0,099 x + 1,345$$

$$r = 0,99$$

$$t_{0,5} = 3,025 \text{ Std.}$$

Freie Amine

0 - 2	12,5	12,5	4,578	<u>6,3</u>
2 - 4	15,0	27,5	10,073	<u>7,5</u>
4 - 6	9,2	36,7	13,443	<u>4,6</u>
6 - 8	1,7	38,4	14,065	<u>0,9</u>
8 - 22	1,9	40,3	14,761	<u>0,14</u>
22 - 46	0,6	40,9	14,945	<u>0,03</u>

Regressionsgerade:

$$\log y = -0,137 x + 1,208$$

$$r = 0,96$$

$$t_{0,5} = 2,18 \text{ Std.}$$

Proband 9,67 FU.

Dosis: 11,4 u

! 3-lebendaktivität

Zeit in Stunden	dpm total $\times 10^6$	Cum.Exkr. in dpm $\times 10^6$	Cum.Exkr. in % der Dosis	Exkretions- rate in dpm $\times 10^6$ /Std.
0 - 2	79,2	79,2	32,3	<u>39,6</u>
2 - 4	48,2	127,4	52,0	24,1
4 - 6	34,0	161,4	65,9	17,0
6 - 8	15,4	176,8	72,2	7,7
8 - 23	27,0	203,8	83,2	<u>1,8</u>
23 - 47	8,3	212,1	86,6	0,3
47 - 71	2,4	214,5	87,6	0,1

Regressionsgerade:

$$\log y = -0,096 x + 1,28$$

$$r = 0,99$$

$$t_{0,5} = 13,25 \text{ Std.}$$

Freie Amine

0 - 2	25,4	25,4	10,367	<u>12,7</u>
2 - 4	2,6	27,0	11,02	1,3
4 - 6	1,1	28,1	11,469	0,55
6 - 8	0,5	28,6	11,673	<u>0,25</u>
8 - 23	1,3	29,9	12,204	0,09
23 - 47	1,8	31,7	12,938	0,08
47 - 71	0,5	32,2	13,83	0,02

Regressionsgerade:

$$\log y = -0,274 x + 1,187$$

$$r = 0,96$$

$$t_{0,5} = 1,096 \text{ Std.}$$

Proband 10/67 pr.

Dosis i.v. 100,0 μ C

H^3 -Gesamtaktivität

Zeit in Stunden	dpm total $\times 10^6$	Cum.Exkr. in dpm $\times 10^6$	Cum.Exkr. in % der Dosis	Exkretions- rate in dpm $\times 10^6$ /Std.
0 - 2	42,8	42,7	19,4	<u>21,4</u>
2 - 4	31,6	74,3	33,8	15,8
4 - 6	22,8	97,1	44,1	11,4
6 - 8	21,1	118,2	53,7	10,5
8 - 24	49,4	167,6	76,2	<u>3,1</u>
24 - 48	8,1	175,7	79,9	0,3
48 - 72	1,6	177,3	80,6	0,07

Regressionsgerade:

$$\log y = -0,055 x + 1,01$$

$$r = 0,99$$

$$t_{0,5} = 5,44 \text{ Std.}$$

Proband 31/65 Gr.

Dosis i.v. 524,1 μ C

H^3 -Gesamtaktivität

0 - 4,75	444,0	444,0	38,5	<u>93,0</u>
4,75 - 6	273,0	717,0	62,2	46,0
6 - 11	168,0	885,0	76,8	15,0
11 - 24	71,0	956,0	82,9	<u>3,0</u>

Regressionsgerade:

$$\log y = -0,122 x + 1,75$$

$$r = 0,96$$

$$t_{0,5} = 2,45 \text{ Std.}$$

Proband E 10

Dosis i.v. 600 μ C

H^3 -Besartaktivität

Zeit in Stunden	dpm total $\times 10^6$	cum.Exkr. in dpm $\times 10^6$	per.Exkr. in % der Dosis	Exkretions- rate in dpm $\times 10^6$ /Std.
0 - 5	440,0	440,0	38,7	88,0
5 - 11	270,0	710,0	61,5	15,0
11 - 22	168,0	878,0	75,4	15,0
22 - 46	71,0	949,0	83,6	1,06

Regressionsgerade:

$$\log y = -0,063 x + 1,067$$

$$r = 0,99$$

$$t_{0,5} = 4,75 \text{ Std.}$$

Kumulative Ausscheidung von Tritiumaktivität und freien H^3 -Aminen nach oraler und intravenöser Gabe von H^3 -Orciprenalin. (Mittelwerte und Streuungen)

Zeit in Stunden	orale Gabe			
	H^3 -Gesamtausscheidung	n	Freie Amine	n
0 - 2	2,10 $\pm$ 1,87	8	0,24 $\pm$ 0,25	8
2 - 4	6,14 $\pm$ 4,24	7	0,49 $\pm$ 0,28	7
4 - 6	11,89 $\pm$ 5,51	7	0,69 $\pm$ 0,28	7
6 - 8	16,86 $\pm$ 6,79	8	0,80 $\pm$ 0,24	8
8 - 24	31,28 $\pm$ 14,22	8	1,35 $\pm$ 0,44	8
24 - 48	35,85 $\pm$ 13,93	6		
48 - 72	34,20 $\pm$ 9,72	5		

Dosis 239,25 $\pm$ 15,12 μ C

Zeit in Stunden	Intravenöse Gabe			
	H^3 -Gesamtausscheidung	n	Freie Amine	n
0 - 2	21,56 $\pm$ 9,83	3	4,57 / 10,36	2
2 - 4	40,28 $\pm$ 6,85	5	10,07 / 11,02	2
4 - 6	54,13 $\pm$ 11,00	3	13,44 / 11,46	2
6 - 8	62,16 $\pm$ 6,87	5	14,06 / 11,67	2
8 - 24	77,32 $\pm$ 3,70	5	14,67 / 12,20	2
24 - 48	82,04 $\pm$ 3,60	5	14,94 / 12,93	2
48 - 72	82,13 $\pm$ 4,88	3	13,83	1

Dosis 291,92 $\pm$ 248,19 μ C

Zusammenfassung.

In der vorliegenden Arbeit wurde über die enterale Resorption beim Menschen und den Metabolismus bei Mensch und Ratte von H^3 -DL-Orciprenalin berichtet. Untersucht wurde die Ausscheidung der H^3 -Gesamtaktivität, einer Amin- und Konjugatfraktion in den Harn nach intravenöser und oraler Applikation. Die Aufklärung des Metabolismus wurde mit Ionenaustauscher-, Papier- und Dünnschichtchromatographie durchgeführt.

Wir fanden beim Menschen für Orciprenalin eine Resorption von $43,70 \pm 6,98\%$ nach oraler Gabe.

Der von uns im Harn gefundene Anteil freier Amine nach oraler Gabe ($1,5\%$ der Dosis) im Gegensatz zur intravenösen Zufuhr ($13,44\%$ der Dosis) steht gut im Einklang mit dem von der Arbeitsgruppe um Ulmer aus pharmakodynamischer Parametern abgeleiteten Dosisverhältnis von ca $20 : 1$. Auch hinsichtlich der zeitlichen Verhältnisse stimmen die pharmakodynamischen Wirkungen mit den pharmakokinetischen Daten befriedigend überein.

Eine Desaminierung des Orciprenalins durch die Monoamin-oxydase findet nicht statt; der quantitativ überwiegende Abbauweg ist die Konjugierung mit Schwefel- bzw. Glucuronsäure. Weiterhin trat ein basischer, nicht identifizierter Metabolit auf, der jedoch quantitativ nicht ins Gewicht fällt.

Literaturverzeichnis

1. Baving G., Ulmer W.T.
Die Dosiswirkungsrelation von peroral verabreichten
Orciprenalin bei obstruktiven Atemwegserkrankungen.
Arzn. Forsch. 20 (1970) 1083 - 1088
2. Bray G.A.
A simple efficient liquid scintillator for counting
aqueous solutions in a liquid scintillation counter.
Analytical Biochem. 1, 279, 1960
3. Dengler H.J.
Resorption, Verteilung und Ausscheidung von Tritium
markierten 1-(3-5 Dihydroxyphenyl)-2-isopropylamino-
äthanol (Orciprenalin).
Naunyn-Schmiedeberg Arch. exp. Path. Pharm
255 (1966) 9 - 10
4. Hengstmann J., Konen W., Konen C., Dengler H.J.
Orale Resorption und Metabolismus von 1-(m-Hydroxy-
phenyl)-2-Äthanolamin (Novadral) und 1-(p-Hydroxyphe-
nyl)-2-Äthanolamin (Norphen).
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. (1970)
5. Hertting G.
The Fate of H³-Isoproterenol in the Rat.
Biochem. Pharmacol. 13 (1964) 1119 - 1128

6. Leeper L.C., Weissbach H., Udenfried S.
Studies on the Metabolism of Norepinephrine, Epinephrine, and Their O-Methyl Analogs by Partially Purified Enzym Preparations.
Arch. Biochem. Biophys. 77 (1958) 417 - 427
7. Podlesch L., Baving G., Ulmer W.T.
Dauer und Stärke der Wirkung von intravenös und peroral verabreichtem sowie inhaliertem Orciprenalin auf den Strömungswiderstand der Atemwege bei obstruktiven Atemwegserkrankungen.
Arzn. Forsch. 17 1967 , 1511 - 1515
8. Resnick O.
The Metabolism of orally ingested Epinephrine in Man.
Life Sci. 9 (1963) 629 - 636
9. Ulmer W.T., Podlesch L., Heede C.
Objektivierung von Therapieerfolgen bei chron. obstruktivem Emphysem.
Verh. Kongr. inn. Med. 72 (1967) 964 - 969
10. Dost F.H.
Grundlagen der Pharmakokinetik
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1968

Herrn Professor Dr. med. Hans J. Dengler danke ich herzlichst für die Überlassung des Themas. Ihm und Herrn Dr. H.J. Hengstmann danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung und Abfassung der Arbeit.

Lebenslauf

Ich, Wolfram Schmidt, wurde am 10. Oktober 1940 in Karlsruhe als Sohn des Arztes Dr. med. Georg F. Schmidt und seiner Frau, der Ärztin Dr. med. Hildegard E. S. Schmidt, geb. Keller, geboren. Von 1946 bis 1951 besuchte ich in Karlsruhe die Volksschule, dann bis 1960 das Helmholtz - Gymnasium in Karlsruhe, wo ich im April 1960 das Abitur ablegte. Vom SS 1960 bis zum WS 1966/67 war ich als Student der medizinischen Fakultät an der Universität in Heidelberg immatrikuliert, wo ich 1967 das Staatsexamen bestand. Meine Pflichtassistentenzeit absolvierte ich in Heidelberg, Dortmund, Konstanz und Karlsruhe. Zur Zeit bin ich als Assistenzarzt an der Med. Poliklinik in Gießen tätig.

